

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1911

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

N°

445

ÉTUDE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE & THÉRAPEUTIQUE

SUR LE

PHÉNOXYPROPANEDIOL

(ANTODYNE)

PAR

MARCEL GARDEY

Né à Condom (Gers), le 29 avril 1888

Président : M. GILBERT, Professeur



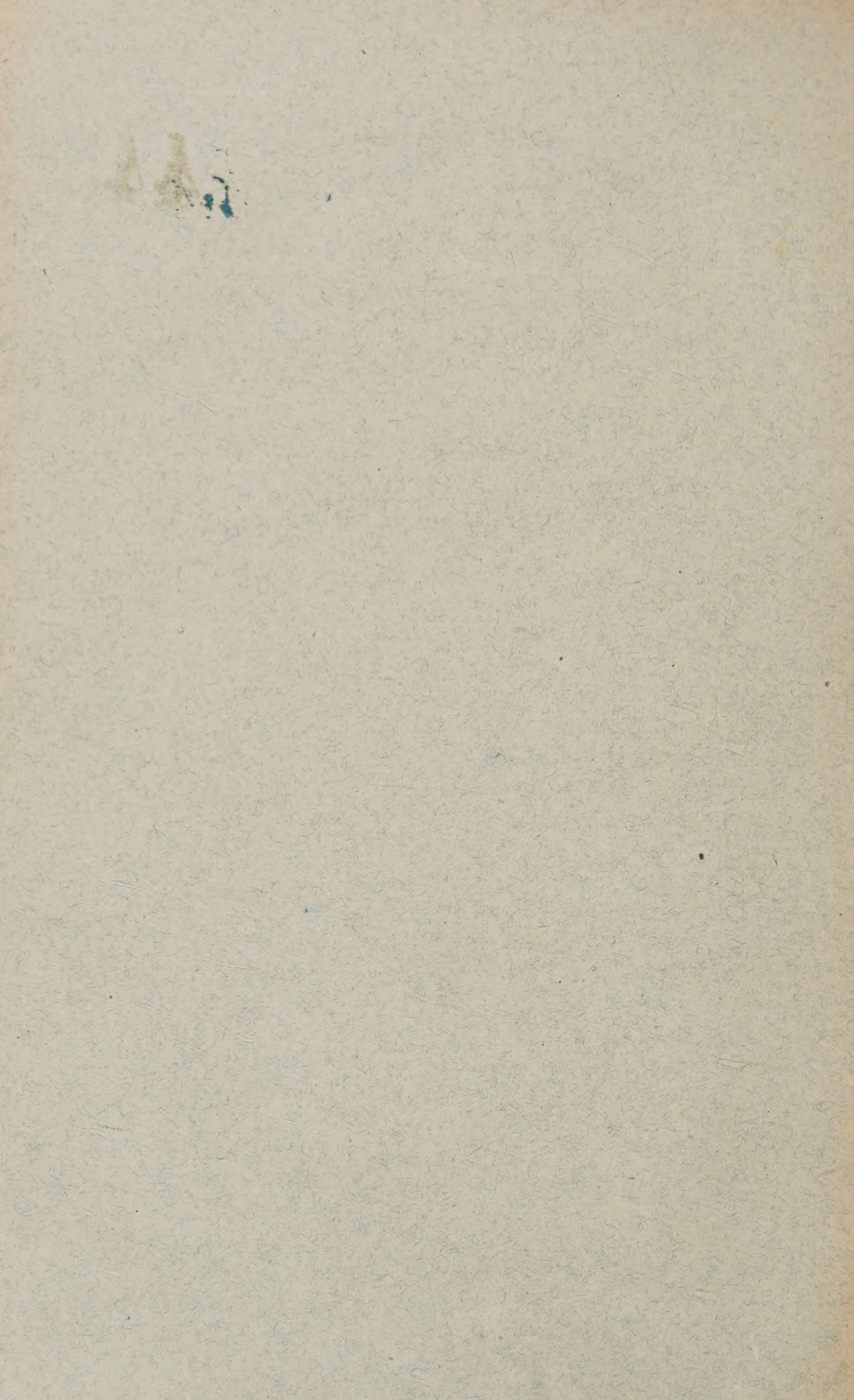
PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne et rue Monsieur-le-Prince, 12

1911



445

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1911

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ÉTUDE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE & THÉRAPEUTIQUE

SUR LE

PHÉNOXYPROPANEDIOL

(ANTODYNE)

PAR

MARCEL GARDEY

Né à Condom (Gers), le 29 avril 1888



Président : M. GILBERT, Professeur



PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne et rue Monsieur-le-Prince, 12

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen	M. LANDOUZY
	Professeurs	MM.
Anatomie		NICOLAS
Physiologie		CH. RICHET
Physique médicale		GARIEL
Chimie organique et Chimie générale		GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales		ACHARD
Pathologie médicale	}	WIDAL
Pathologie chirurgicale		DEJERINE
Anatomie pathologique		LANNELONGUE
Histologie		PIERRE MARIE
Opérations et appareils		PRENANT
Pharmacologie et matière médicale		HARTMANN
Thérapeutique		POUCHET
Hygiène		GILBERT
Médecine légale		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie		THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée		CHAUFFARD
Clinique médicale	}	ROGER
		HAYEM
Maladie des enfants		DIEULAFOY
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		DEBOVE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		LANDOUZY
Clinique des maladies du système nerveux.....		HUTINEL
		GILBERT BALLET
		GAUCHER
		RAYMOND
Clinique chirurgicale	}	PIERRE DELBET
		QUENU
		RECLUS
Clinique ophtalmologique		SEGOND
Clinique des maladies des voies urinaires		DE LAPPERSONNE
		ALBARRAN
		PINARD
Clinique d'accouchements	}	BAR
		RIBEMONT - DES-
		SAIGNES
Clinique gynécologique		POZZI
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON
Clinique thérapeutique		A. ROBIN

Agrévés en exercice

MM.			
AUVRAY	CUNÉO	LAUNOIS	NOBÉCOURT
BALTHAZARD	DEMLIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON FERN.	DUVAL PIERRE	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LÉPER	RENON
BROCA ANDRÉ	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET ANDRÉ	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE MARCEL	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAÎTRES

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur GILBERT.

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Le Phénoxypropanediol, qui a été récemment lancé dans le commerce sous le nom d'antodyne, rentre dans le groupe des dérivés non azotés du phénol. Il a été obtenu pour la première fois chimiquement pur, par M. Fourneau en France et par M. Zircovic en Autriche.

L'action physiologique de ce médicament fut étudiée par M. Gilbert, alors professeur de thérapeutique à la Faculté, avec la collaboration de M. Paul Descomps, son chef de laboratoire, et ces recherches furent l'objet d'une communication à la Société de biologie en Juin 1910. Ces expériences furent reprises et élargies par les docteurs Filippi et Rodolico, assistants du Laboratoire de Matière médicale du Professeur Bufalini de Florence et les travaux de ces deux auteurs furent publiés dans les Archives italiennes de pharmacologie expérimentale. M. le Professeur Gilbert nous a fait le très grand honneur de nous confier le soin de réunir et de réviser ces travaux de pharmacologie expérimentale et c'est dans le laboratoire de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu que nous nous sommes attaché à étudier certaines propriétés déjà signa-

lées de ce médicament, en particulier l'action diurétique, et à en fixer le degré de toxicité. En même temps nous avons pu vérifier les propriétés analgésiques et sédatives du phénoxypropanediol chez les malades du service de M. le Professeur Gilbert atteints d'affections douloureuses ou spasmodiques. Que l'expression de notre infinie gratitude aille à M. le docteur Descomps pour l'aide effective et les conseils précieux qu'il nous a prodigués pendant tout le cours de ce modeste travail. Que M. le Professeur Gilbert accepte ici l'hommage de notre profonde reconnaissance pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

LE PHÉNOXYPROPANEDIOL



PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE PHYSICO-CHIMIQUE

Historique. — On connaît depuis longtemps les propriétés antipyrétiques et analgésiques du benzène et de ses dérivés immédiats : phénol et aniline.

Avant même que Buss ait préconisé l'acide salicylique dans le traitement des pyrexies (en 1874), l'acide phénique était déjà employé dans le même but. Mais seulement en 1880, Desplats préconisa le phénol contre la fièvre typhoïde. Le phénol est un antipyrétique puissant mais son action s'accompagne de phénomènes tellement toxiques qu'il fut rapidement abandonné. On doit considérer l'acide salicylique comme une forme atténuée du phénol. Il est notoire, en effet, que chaque fois que l'on introduit dans une molécule aromatique un groupe acide, soit le groupe

CO^2H soit le groupe SO^3H , la substitution a pour conséquence une diminution considérable de la toxicité, mais le plus souvent aussi de l'action utile. C'est ainsi que l'acide salicylique est beaucoup moins toxique que le phénol mais beaucoup moins actif et qu'il faut en donner des doses considérables pour amener un abaissement de température notable. Aussi bien, n'est-ce plus comme antithermique que l'acide salicylique est aujourd'hui employé, mais à cause de son action spécifique dans la cure du rhumatisme articulaire aigu fébrile.

L'introduction de chaînes latérales dans la molécule du phénol, de nouveaux groupes phénoliques, etc., diminue également la toxicité, par exemple la résorcine est peu toxique. Elle a été préconisée à un certain moment par Lichtein comme antithermique mais les recherches de Dujardin-Beaumetz n'ont pas confirmé les résultats de Lichtein.

Le groupe phénolique peut être remplacé par un groupe aminé et aujourd'hui encore un dérivé de l'aniline ainsi obtenue, l'acétanilide, est très employé.

Enfin, on peut dans la même molécule benzénique associer les deux fonctions aniline et phénol. Chose singulière, les deux fonctions qui, lorsqu'elles sont seules sur une molécule benzénique, communiquent à celle-ci une toxicité extrême, se neutralisent en grande partie lorsqu'elles sont côte à côte.

C'est ainsi que l'aminophénol est peu toxique, c'est même sous cette forme de toxicité affaiblie que l'organisme élimine l'aniline. La toxicité de l'aminophénol para est diminuée dans son dérivé acétylé et son action antipyré-

tique notablement augmentée dans l'éther éthylique de ce dérivé acétylé : éther connu sous le nom de phénacétine.

L'antipyrine, la thalline, la kairine, la cryogénine, la marétine, etc., sont tous des dérivés de l'aniline. M. Fourneau a pensé que l'on pouvait revenir au phénol et que, s'il trouvait le moyen de rendre le phénol soluble et non caustique, que, d'autre part, s'il le combinait avec une molécule qu'il savait, par des expériences de M. Billon, être antithermique, il arriverait peut-être à obtenir un antithermique analgésique idéal. Il serait trop long d'exposer toutes les recherches qu'il a faites dans ce but. Il a préparé un grand nombre de substances nouvelles plus ou moins compliquées, dont l'étude chimique n'entre pas dans le cadre de cet ouvrage.

En principe, toutes ces substances sont construites sur un type unique et peuvent être représentées par la formule suivante qui est celle du plus simple des produits :



qui dérive, on le voit, du phénol et d'un amino-alcool.

Cette substance, qui est très basique et qui donne avec les acides des sels bien définis, est extrêmement active (suivant les indications pharmacodynamiques), mais elle a une action mauvaise sur le cœur.

Les éthers du phénoxydiméthylpropanediol et ses homologues possèdent également des propriétés analgésiques et antithermiques éminentes, mais malheureusement on retrouve aussi dans toute la série la même action cardiaque,

de telle sorte que M. Fourneau a dû abandonner l'étude de ce noyau.

C'est ainsi qu'il a été amené à reprendre l'étude de certains dérivés *non azotés* du phénol dont le premier représentant avait été obtenu pour la première fois par Lindemann, mais décrit par lui comme une masse cristalline en somme mal définie et qui certainement n'avait jamais fait l'objet de recherches pharmacologiques systématiques. Il s'agit des produits de condensation des phénols sodés avec le chloropropanediol ou l'épichlorhydrine, en particulier du phénoxypropanediol : $C^6H^5O-CH^2CHOH-CH^2OH$ qui n'avait pas été obtenu à l'état de pureté par Lindemann. Depuis, par un hasard fréquent en chimie, où les questions « sont dans l'air », M. Zircovic, de Vienne, a obtenu ce corps à l'état de pureté et aussi quelques-uns de ses homologues.

LE PHÉNOXYPROPANEDIOL

Préparation. — Le Phénoxypropanediol, découvert presque en même temps par M. Fourneau, en France, et par M. Zircovic, en Autriche, se prépare en traitant par l'eau sous pression un des produits de condensation du phénol avec l'épichlorhydrine, le phénoxypropanoxyde.

Caractères physiques. — Le phénoxypropanediol ou antodyne se présente sous l'aspect de paillettes blanches, feutrées, inodores, possédant une saveur fraîche, un peu nauséuse, rappelant celle de l'antipyrine. Il est très so-

luble dans l'eau à 20°, peu soluble dans l'eau glacée ; très soluble aussi dans l'alcool et l'acétone, peu soluble dans le benzène et dans l'éther, presque insoluble dans l'éther de pétrole.

L'antodyne bout à 200° sous 25 millimètres de mercure et fond à 69°.

Caractères chimiques. — La solution aqueuse d'antodyne à 10 p. 100 ne donne pas de précipités avec les sels des métaux lourds. Si elle est saturée de sel marin, elle se trouble et laisse déposer de l'antodyne cristallisée.

Réactions. — 1° Si on fait tomber quelques cristaux d'antodyne dans de l'acide sulfurique froid et concentré, ce dernier ne doit pas se colorer notablement et, si une coloration apparaît, elle doit être à peine rosée.

2° Si à une solution de perchlorure de fer à 2,6 p. 100 (6 centimètres cubes) on ajoute quelques gouttes d'une solution d'antodyne et si l'on chauffe, le mélange prend une teinte un peu plus foncée que la teinte primitive, mais il reste limpide ; si on l'additionne de 2 à 3 centimètres cubes d'eau oxygénée à 3 volumes, il rougit, puis brunit et un précipité brun sale se sépare. L'eau oxygénée et le perchlorure de fer ne donnent point de précipité quand on chauffe leur mélange.

Dans un centimètre cube d'acide sulfurique concentré et froid on ajoute quelques milligrammes d'antodyne. On refroidit le mélange avec de l'eau glacée et on y laisse tomber une goutte d'aldéhyde formique à 40 p. 100. Une superbe coloration rouge apparaît aussitôt qui augmente

d'intensité si on ajoute encore deux à trois gouttes d'aldéhyde formique, mais qui disparaît totalement si on étend le mélange de plusieurs fois son volume d'eau.

4^o A un centimètre cube d'acide chlorhydrique concentré on ajoute quelques gouttes de la solution à examiner et un centimètre cube d'aldéhyde formique à 40 p. 100, on chauffe à l'ébullition et il se fait au bout de très peu de temps un précipité blanc, amorphe, insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

3^o Si on fait arriver lentement sur de l'acide nitrique concentré une solution d'antodyne de façon à ce qu'il se produise deux couches, une belle coloration bleu violet se développe à leur surface de contact au bout de 15 à 20 minutes. Si on mélange les deux couches on obtient une belle couleur bleuë qui devient peu à peu violet foncé.

DEUXIÈME PARTIE

ACTION PHYSIOLOGIQUE

Au cours de ce chapitre nous relaterons fidèlement les nombreuses expériences pharmacologiques faites sur les animaux. Nous inspirant de l'ordre adopté dans les travaux des auteurs italiens, nous avons ainsi subdivisé l'étude des divers points de vue sous lesquels l'action de l'antodyne a été étudiée.

1° L'antodyne est-elle pourvue ou non d'action sur le protoplasma ?

On a utilisé l'observation au microscope des mouvements des cils vibratiles et on a étudié l'action qu'elle exerce sur quelques protozoaires (opalines et paramécies) et sur l'activité de quelques ferments.

2° Quelle action l'antodyne exerce-t-elle sur la sensibilité soit générale, soit locale ?

3° L'antodyne modifie-t-elle ou non le sang ?

4° Quelle action l'antodyne exerce-t-elle sur le cœur, sur

les vaisseaux d'un organe extirpé (circulation artificielle) et sur la pression sanguine?

5° Quelles modifications entraîne-t-elle dans la température des animaux sains ou fébricitants?

6° Quel en est l'équivalent toxique?

7° De quelle façon l'antodyne s'élimine-t-elle?

Nous avons en même temps étudié l'action qu'elle exerce sur le volume des urines excrétées.

CHAPITRE PREMIER

ACTION SUR LE PROTOPLASMA

A

1^o Observation au microscope des mouvements des cils vibratiles

On enlève avec un scalpel les cellules du pharynx de la grenouille. On les dilacère soigneusement dans une solution isotonique de NaCl. On observe en chambre humide.

2^o Expérience sur les mouvements des cils vibratiles.

La partie postérieure de la tête d'une grenouille étant enlevée et fixée avec des épingles sur un support horizontal de bois de liège, on détermine sur la superficie de la muqueuse libre une distance qui se maintienne toujours fixe pendant toute l'expérience, on compte le temps que met

TITRE de la solution employée	MATÉRIEL d'observation	DURÉE du contact	OBSERVATIONS
1° Solution de NaCl isotonique.	Cellules à cils vibratiles du pharynx de la grenouille.	1 heure	Les mouvements des cils vibratiles continuent quoique avec une moindre rapidité.
2° Solution d'antodyne à 1 p. 1000 dans solution de NaCl précédente.	»	45'	Sensible diminution des mouvements. Arrêt des cils des cellules libres et entourées complètement de liquide.
3° { Solution antodyne à 2 p. 1000. Solution antodyne à 2 p. 1000.	»	30'	Arrêt permanent de tous les cils.
4° Solution antodyne à 5 p. 1000.	»	45'	Arrêt complet et permanent.
5° Solution antodyne à 5 p. 1000.	»	10'-15'	Arrêt précédé de diminution de la rapidité.
6° { Solution antodyne à 2,5 p. 100. Solution antodyne à 2,5 p. 100.	»	4'-5'	Arrêt des cils des cellules libres.
7° Solution antodyne à 5 p. 100.	»	30''	Arrêt total et permanent.
	»	1'	Arrêt presque instantané et complet.
	»	1'	

TITRE de la solution employée.	DURÉE du contact.	TEMPS employé par le grain pour parcourir l'espace déterminé.	OBSERVATIONS
1 { Solution de NaCl isotonique et isovisqueuse. Solution antodyne 1 p. 1000 dans sol. NaCl précédente Solution NaCl.	1'	60''-65''	
2 { Solution antodyne dans solu- tion NaCl précédente. Solution NaCl.	1' 2'	65''-70'' 65''	
3 { Solution antodyne 1 p. 1000 dans solution NaCl. Solution NaCl.	2' 5'	65''-70'' 65''-70''	
4 { Solution antodyne 1 p. 1000 dans solution NaCl. Solution NaCl.	5' 1'	70''-80'' 50''-60''	Léger retard
5 { Solution antodyne 1 p. 1000 dans solution NaCl. Solution NaCl.	1' 2'	70''-90'' 50''-60''	Retard moyen de 20''.
6 { Solution antodyne 1 p. 100 dans solution NaCl. Solution NaCl.	2' 5'	100''-120'' 50''-60''	Retard d'environ 50''
7 { Solution antodyne 1 p. 100 dans solution NaCl. Solution NaCl.	5' 1'	50''-60'' Arrêt	En lavant avec la solution phy- siologique le mouvement des cils se rétablit plus faiblement.
8 { Solution antodyne 2 p. 100 dans solution NaCl. Solution NaCl.	1' 2'	70'' 3'	Retard notable, en lavant avec la solution physiologique le grain parcourt l'espace en 2'.
9 { Solution antodyne 2 p. 100 dans solution NaCl.	2' 5' 5'	7'' — Arrêt	Le mouvement est très lent et ne peut se déterminer avec cer- titude, le lavage avec la solu- tion de NaCl est inefficace.

une particule de noir de fumée à parcourir l'espace ainsi délimité. On aspire avec un papier buvard l'excès de liquide. On note seulement les différences notables ; les chiffres rapportés sont la moyenne de nombreuses observations.

3° Expériences sur quelques protozoaires ciliés (opalines et paramécies). Technique.

Le contenu du rectum d'une grenouille quelconque de pêche récente est émulsionné dans la solution de NaCl isotonique et isovisqueuse : une goutte d'une telle solution, dans laquelle les opalines et les paramécies sont en grand nombre, on l'observe au microscope (à l'objectif à immersion). L'addition des deux liquides se fait en mélangeant chaque fois une goutte de l'émulsion et une goutte de la solution d'antodyne à titres divers. Il sera toujours tenu un compte très exact de la dilution.

Résultats.

Dans le liquide contenant 1 p. 1000, même si nous prolongeons très longtemps l'observation, les opalines ne ressentent aucun effet toxique, encore moins les paramécies.

2° Dans le liquide contenant 2 p. 1000 d'antodyne, après

15 minutes, quelques opalines perdent leurs mouvements de translation, il n'en est pas ainsi des cils qui conservent leurs mouvements rythmiques et vivaces ; après 30' beaucoup d'opalines sont immobiles, présentant leur corps épais recourbé en spirale : les cils sont toujours mobiles ; après 45' les mouvements des cils de quelques-unes s'affaiblissent et puis s'arrêtent ; les opalines immobiles sont en nombre plus élevé et, après 45' aussi les paramécies continuent à se mouvoir librement.

3° Dans le liquide contenant 3 p. 1000 d'antodyne, après 15' quelques opalines s'arrêtent : leur protoplasma apparaît plus clair, leurs cils continuent à se mouvoir, mais à la fin moins rapidement. Sur les autres opalines on observe encore des tentatives de mouvements comme si l'opaline essayait de se mouvoir et si quelque chose l'en empêchait. Après 30' beaucoup d'opalines sont arrêtées et recourbées en spirale, le mouvement des cils se voit encore. Après 45'-1 heure les cils sont aussi arrêtés. Les paramécies ne ressentent qu'un effet toxique moindre. Après une heure beaucoup sont arrêtées, leur protoplasma devient plus clair, leur forme s'arrondit, les cils sont chez quelques-unes absolument immobiles.

4° Dans le liquide contenant 10 p. 1000 il se passe la même chose que précédemment, mais avec une plus grande rapidité. Déjà, après quelques minutes, quelques opalines sont absolument immobiles avec le protoplasma plus clair et atténuation des mouvements des cils vibratiles ; il arrive enfin de prolonger l'examen pendant une heure pour observer l'affaissement du protoplasma, les cils sont les derniers à s'arrêter. Les paramécies, après environ une demi-

heure, ont des mouvements irréguliers, plus tard elles s'arrêtent, les cils enfin continuent à se mouvoir.

5° Dans le liquide contenant 25 p. 1000 les opalines et les paramécies s'arrêtent très rapidement : on observe bientôt de l'affaissement du protoplasma. Pour obtenir des phénomènes toxiques graves et immédiats, il faut arriver à des doses de 50 p. 1000 d'antodyne.

Ces résultats, presque négatifs, sont d'autant plus importants qu'il faut remarquer le peu de résistance que les protozoaires ont contre l'action des poisons protoplasmiques vrais et bien déterminés.

Influence de l'antodyne sur l'activité de quelques ferments.

A. Sur l'activité dialytique de la levure de bière.

On fait une solution de glucose à 1 p. 1000 très pure, on prépare avec cette solution et un peu de levure de bière fraîche une émulsion homogène et assez fluide. Dans des quantités égales de ce liquide ainsi préparé, on fait les solutions d'antodyne à titres divers. On remplit ensuite plusieurs saccharimètres à fermentation de Einhorn et on porte à 37° C. Après 15 heures nous obtenons :

Saccharimètre n° 1 (témoin sans antodyne) a dégagé 4 cmc. de CO².

Saccharimètre n° 2 (contenant 0,50 p. 1000 d'antodyne) a dégagé 4 cmc.

Saccharimètre n° 3 (contenant 1 p. 1000 d'antodyne) a dégagé 3 cmc.

Saccharimètre n° 4 (contenant 1,50 p. 1000 d'antodyne) a dégagé 2 cmc. 2. de CO_2 .

Saccharimètre n° 5 (contenant 2 p. 1000 d'antodyne) a dégagé rien.

Saccharimètre n° 6 (contenant 2,50 p. 1000 d'antodyne) a dégagé rien.

Les recherches très souvent répétées ont toujours fourni des résultats identiques : c'est-à-dire que si on trouve en présence du ferment l'antodyne dans la proportion de 2 p. 1000, l'activité dialytique est complètement abolie.

B. Sur l'activité amylolytique de la salive mixte humaine.

On recueille dans un verre une certaine quantité de salive humaine, on mesure chaque fois sur un volume déterminé de salive l'activité amylolytique en y mélangeant une quantité déterminée d'empois d'amidon : après un temps toujours égal dans toutes les expériences on plonge les éprouvettes dans l'eau bouillante pour arrêter l'activité du ferment puis on titre avec la liqueur de Fehling le glucose formé. Les diverses expériences ayant été faites en des temps différents et avec des proportions diverses de salive et d'empois d'amidon, nous avons posé comme 1 la quantité de glucose formée dans l'éprouvette témoin et nous avons ainsi déterminé la proportion avec les résultats offerts par les autres liquides examinés.

NUMÉRO de l'expérience.	TITRE % de l'antodyne ajoutée.	DURÉE du contact.	Pouvoir amylolytique rapporté au témoin (dans chaque recherche).
1 { A B	— 0,50	1' 1'	1 0,834
2 { A B	— 1 p. 100	2' 2'	1 0,800
3 { A B	— 1,50	1' 1'	1 0,600 environ
4 { A B	— 2,00	2' 2'	1 0,450
5 { A B	— 2,50	5' 5'	1 0,364
6 { A B	— 3,00	2' 2'	1 traces
7 { A B	— 3,50	5' 5'	1 rien

C. *Sur l'activité de la pepsine (pure de Merck).*

Soit une solution de pepsine (pure de Merck) très récente au titre de 1 gr. 50 p. 100 en solution de HCl (10 centimètres cubes de HCl (dens. = 1,125) dans 1200 centimètres cubes d'eau); on ajoute à une quantité déterminée de cette solution une quantité variable d'antodyne. Dans chaque petit matras on ajoute 4 tubes de Mette (tubes de verre du diamètre de 3 millimètres pleins d'albumine d'œuf coagulée). Après 24 heures à la température de 37° C. on mesure l'activité digestive des diverses solutions en comptant les millimètres d'albumine digérée.

Les nombres inscrits sur cette table sont des moyennes.

Bocaux mis à l'étuve.	Quantité p. 100 d'antodyne.	Millimètres d'albumine digérée.	Rapport avec le témoin en prenant son activité = 1.
N° 1 témoin		50	1
2 —	0,50	45,0	0,90
3 —	1	36,0	0,72
4 —	1,50	19,5	0,39
5 —	2	17,0	0,34
6 —	2,50	15,0	0,30

Vu ces résultats presque négatifs, on n'a pas cru opportun d'étendre les recherches aux autres ferments. De tout ce qui précède, il résulte que l'*antodyne* n'est pas un poison du *protoplasma*.

CHAPITRE II

ACTION DE L'ANTODYNE SUR LA SENSIBILITÉ

1^o Etude de la sensibilité à l'aide de la méthode de Turck.

A. *Par application externe (immersion).* — Immersion d'une patte de grenouille dans une solution à titres divers d'antodyne et pendant des temps différents : immersion successive dans une solution de SO^4H^2 à 2 p. 100.

Titre de la solution expérimentée.		Durée du contact.	Temps de réaction.	OBSERVATIONS
Solution d'an-todyne dans NaCl physiol.	1 %	30''	Immédiate	La patte témoin réagit après quelques secondes. Idem.
	—	2'	4''	
	—	5'	12''-15	
	—	10'	4'	
	—	30'	pas de réaction	
Solution d'an-0,50 % todayne ...	—	1'	Immédiate	A ce titre l'antodyne n'a pas d'action.
	—	2'	3''-4''	
	—	5'	3''-4''	
	—	10'	3''-4''	
	—	20'	6''	
	—	30'	6''	

*B. Chez la grenouille traitée par injection dans le sac
lymphatique dorsal.*

ANIMAL en expérience	Quantité d'antodyne injectée	Intervalle de temps entre l'injection et la recherche	TEMPS de réaction	OBSERVATIONS
Grenouille saine et normale de 23 gr.	0 gr. 01	10'	Immédiate	
	—	20'	4''-6''	
	—	30'	30''-40''	
	—	45'	40''-50''	
	—	10'	20''-25''	
de 21 gr.	0 gr. 01	20'	40''(50'')	Léger retard.
	—	30'	1 minute	Retard notab.
	—	10'	4''-5''	
de 24 gr.	0 gr. 015	15'	8''-10''	
	—	25'	50''	
	—	50'	1'	Retard notab.
	—	10'	3''-4''	
de 23 gr.	0 gr. 02	20'	6''-10'	
	—	30'	40''-50''	Retard.
	—	2 heures	—	Aucune réact.
Grenouille écervelée de 25 gr.	0 gr. 01	10'	Immédiate	
	—	20'	—	
	—	30'	8''-10''	
	0 gr. 015	10'	Immédiate	
de 21 gr.	—	20'	Immédiate	
	—	30'	5''-8''	
de 24 gr.	0 gr. 02	10'	Immédiate	
	—	20'	3''-4''	
	—	30'	5''-6''	
	—	2 heures	50''-60''	

Il faut noter dans cette expérience le fait que les légers effets que l'antodyne provoque sur la sensibilité d'une grenouille intacte ne se vérifient presque plus si la grenouille est écervelée.

2^o Action locale de l'antodyne sur le nerf sciatique de la grenouille.

Le nerf sciatique d'une grenouille normale étant isolé complètement des autres tissus, on passe en dessous une bande de gutta-percha aplatie, d'une largeur de 2 centimètres environ et portant aux côtés deux petites incisions de quelques millimètres en sens perpendiculaire à la longueur de la bande et se terminant en une petite boutonnière. De l'une à l'autre des deux petites ouvertures, reste un espace d'environ 1 centimètre au devant duquel on fait passer le nerf sur lequel on applique un tampon de coton qui recevra goutte par goutte la solution d'antodyne à titres divers. De cette façon, les tissus voisins de la cuisse ne se trouvent pas au contact du liquide en expérimentation. On prépare pour chacune des expériences deux nerfs sciatiques, on fait couler sur l'un la solution isotonique et sur l'autre la solution d'antodyne à titres différents, mais toujours faite en solution physiologique de NaCl.

Après avoir effectué ces expériences, on peut affirmer :

1^o Avec la solution au titre de 0,50 p. 100 d'antodyne, après 7-9 gouttes en 30'-35', on obtient la diminution et puis la disparition de la réaction, celle-ci est provoquée par l'application sur l'article de la solution aqueuse de SO_4H^+ à 2 p. 100 ou par application de courants faradiques très faibles, mais cependant capables de réveiller les mouvements sur l'article témoin ou bien par excitation mécanique.

2^o Avec la solution à 1 p. 100, après 4-5 gouttes dans l'espace de 15'-20' on obtient d'abord la diminution, puis

la disparition de la réaction recherchée de la manière ci-dessus décrite.

3. Action locale de l'antodyne sur la cornée du lapin.

Après instillation dans le sac conjonctival du lapin, de solutions d'antodyne à titres divers et après un temps variable d'application, on pratique l'examen avec les soies de Frey. Ces soies, de grosseur variable et longues de 2 à 3 centimètres, sont fixées sur un manche. On recherche d'abord pour chaque soie le poids maximum que, tenue perpendiculairement sur le plateau d'une balance sensible, elle est capable de soulever sans se plier ; ainsi on peut préparer une série graduée qui, de quelques centigrammes va à 3 gr. 1/2.

1^o *Instillation de la solution à 1 p. 100.* — Si prolongé qu'ait été le contact, la sensibilité de la cornée ne s'est pas atténuée.

2^o *Instillation de la solution à 2,50 p. 100.* — Aussitôt après l'instillation, on observe une légère hyperhémie et un léger larmolement. Après 2'-3' la réaction manque à la soie de 5 centigrammes ; après 5' la réaction manque à la soie de 10 centigrammes. 10' après l'application la sensibilité est redevenue normale.

3^o *Instillation de la solution à 5 p. 100.* — Aussitôt après, larmolement et hyperhémie. Après 3' de contact, la réac-

tion à la soie de 20 centigrammes manque ; après 5' à la soie de 25 centigrammes ; après 8' à la soie de 35 centigrammes. 15' après l'application revient la réaction à la soie de 25 centigrammes ; après 17' à la soie de 20 centigrammes carrés ; après 18' la sensibilité est redevenue normale. Ces chiffres sont la moyenne de très nombreuses observations. Ainsi qu'on le voit, l'action locale est légère. Puis nous remarquons que même en employant sur l'animal des doses très fortes, on n'obtient jamais l'anesthésie de la cornée, mais seulement une hyposthésie plus ou moins notable.

4^o Action de l'antodyne sur la sensibilité gustative de l'homme (Filippi et Rodolico).

Nous avons essayé ensuite la technique décrite par Mme Gardella. La série des amers consistant en 23 degrés (chlorhydrate de quinine) ainsi calculés : (0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,010, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,30, 0,40, 0,50.).

La série salée (NaCl) constituant en 12 degrés de 0,04 à 0,60.

La série sucrée (sucre candi) en 14 degrés : de 0,20 à 0,50.

La série acide (HCl pur), en 15 degrés de 0,05 à 1,00.

On établit toujours la sensibilité gustative normale en procédant de la solution la plus diluée à la plus concentrée. Entre chaque expérience, on se rince la bouche, soit avec de l'eau tiède, soit avec la solution en expérimentation. L'an-

SUJETS D'EXPÉRIENCE	Durée du contact	Titre de la solution d'antid. 0/0	ACIDE		AMER		SUCRÉ		SALÉ	
			Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1. Filippi	5'	1	0,06	0,07	0,01	0,01	0,40	0,50	0,08	0,08
2. G. Masiéri	5'	1	0,050	0,050	0,009	0,009	0,20	0,30	0,06	0,07
3. Rodolico	5'	2	0,05	0,05	0,01	0,01	0,30	0,40	0,08	0,09
4. Filippi	10'	2,50	0,07	0,09	0,01	0,07	0,50	0,80	0,08	0,02
5. Masiéri	5'	2,50	0,06	0,08	0,09	0,61	0,20	0,40	0,05	0,08
6. Masiéri	5'	2,50	0,06	0,20	0,009	0,02	0,20	0,80	0,05	0,10
7. Filippi	10'	2,50	0,07	0,20	0,01	0,01	0,40	1,00	0,08	0,30
8. Rodolico	10'	2,50	0,05	0,09	0,01	0,03	0,50	0,80	0,08	e,10
9. Filippi	5'	5,00	0,07	0,30	0,01	0,40	0,50	1,20	0,08	0,50
10. Filippi	10'	2	0,07	0,40	0,01	0,20	0,50	1,30	0,08	0,70
11. Filippi	10'	5	0,07	0,40	0,05	0,30	0,50	1,40	0,08	0,70
12. Filippi	20'	5	0,06	0,60	0,01	0,30	0,50	1,30	0,07	0,80
13. Filippi avec le pyramidon en solution à 5 p 100	15'	5	0,07	0,60	0,01	0,30	0,40	1,40	0,08	0,40

todyne en solution assez concentrée a une saveur un peu amère et piquante. Les sujets d'expérience sont nous deux et le garçon de laboratoire. Philippi est un gros fumeur de cigarettes, Masieri un fumeur modéré de cigare toscan, Rodolico ne fume pas : les expériences furent toujours faites à jeun.

De toutes ces expériences, il résulte que l'antodyne exerce une action anesthésique locale faible lorsqu'elle agit directement sur les terminaisons nerveuses périphériques, mais en se rapportant à l'expérience n° 1 B, et à l'expérience n° 2, on peut affirmer que l'action anesthésique centrale est très forte. L'étude de la répartition de l'influence anesthésiante ou parésiante de l'antodyne sera poussée plus loin dans le chapitre ultérieur contenant la description des expériences destinées à en déterminer l'équivalent toxique.

CHAPITRE III

ACTION DE L'ANTODYNE SUR LE SANG

1^o Examen chromotimétrique.

a) Lapin de 1850 gr. sain. Avant l'injection		Le même demi-heure après injection endopéritonéale de 0 gr. 20 (0 gr. 1081 par kg.)	
Hémoglobine..... =	100	Hémoglobine..... =	105
Globules rouges..... =	6015000	Globules rouges..... =	6040000
Globules blancs =	9500	Globules blancs =	10500
Rapport : 633		Rapport : 575	
b) Lapin de 1700 gr. Avant l'injection.		Le même demi-heure après injection endopéritonéale de 0 gr. 35 (0 gr. 2058 par kg.).	
Hémoglobine..... =	100	Hémoglobine..... =	100
Globules rouges..... =	5920000	Globules rouges..... =	6000000
Globules blancs =	10000	Globules blancs =	11200
Rapport : 592		Rapport : 535	
c) Lapin de 1570 gr. Avant l'injection		Le même demi-heure après injection endopéritonéale de 0 gr. 63 (0 gr. 4076 par kg.). Phénomènes toxiques.	
Hémoglobine..... =	95	Hémoglobine..... =	98
Globules rouges..... =	6500000	Globules rouges..... =	6200000
Globules blancs =	9800	Globules blancs =	12000
Rapport : 663		Rapport : 516	

d) Lapin de 1780 gr.		Le même demi-heure après injection endohéritonéale de 0 gr. 90 (0 gr. 5056 par kg.). Phénomènes toxiques.	
Avant l'injection			
Hémoglobine..... =	105	Hémoglobine.....	100
Globules rouges..... =	8000000	Globules rouges..... =	6500000
Globules blancs =	9000	Globules blancs =	12200
Rapport : 755		Rapport : 532	

2° Examen histologique.

Lapin c avant l'injection		Lapin c traité ainsi qu'il est indiqué ci-dessus	
Formule leucocytaire		Formule leucocytaire	
Polynucléaires neutrophiles..... = 49	} %	Polynucléaires neutrophiles..... = 52	} %
Polynucléaires éosinophiles..... = 1		Polynucléaires éosinophiles..... = 1	
Polynucléaires basophiles..... = 2		Polynucléaires basophiles..... = 2	
Mononucléaires (grands et petits) .. = 48		Mononucléaires (grands et petits) .. = 45	
Lapin d avant l'injection		Lapin d après l'injection	
Formule leucocytaire		Formule leucocytaire	
Polynucléaires neutrophiles..... = 51	} %	Polynucléaires neutrophiles..... = 63	} %
Polynucléaires éosinophiles..... = 1		Polymicléaires éosinophiles..... = 3	
Polynucléaires basophiles..... = 2		Polynucléaires basophiles..... = 3	
Mononucléaires (grands et petits) .. = 46		Mononucléaires (grands et petits) .. = 33	
La forme des globules rouges est normale.		La forme des globules rouges est normale.	

3° Résistance moyenne des globules rouges.

Cette résistance a été calculée d'après la méthode de Biso. Il faut rappeler ici particulièrement cette méthode qui, très simple, peut avantageusement être employée en clinique

pratique pour la recherche de la résistance moyenne des globules rouges. On prépare une solution de NaCl pur et dilué au titre exact de 0 gr. 80 p. 100, on verse dans diverses éprouvettes 10 centimètres cubes de cette solution ; dans chacune de celles-ci on ajoute une petite quantité de sang (20 millimètres cubes) et on agite ; à l'aide d'une burette, graduée au 1 / 10^e de centimètre cube, on ajoute une quantité variable d'eau distillée : on agite de nouveau et on attend environ dix minutes, on note alors quelle est la première éprouvette de la série (en procédant toujours de la plus faible dilution à la plus forte) dans laquelle la solution est parfaitement limpide. Le titre en NaCl, quise lit de suite sur les tables calculées par Biso, nous donne de suite la valeur moyenne de la résistance globulaire. La recherche pratiquée chaque fois sur chacun des lapins (*a*, *b*, *c*, *d*) sous l'action de doses variables d'antodyne, donne toujours comme résultats une résistance moyenne oscillant entre 0,54 et 0,56. De cela, on peut conclure que ce médicament, quoique administré à hautes doses, ne modifie pas sensiblement la résistance des globules rouges.

CHAPITRE IV

ACTION DE L'ANTODYNE SUR LE CŒUR, SUR LES VAISSEAUX ET SUR LA PRESSION SANGUINE

1^o Action sur le cœur.

Elle a été étudiée sur la grenouille en employant le cardiographe de Marey modifié par Bufalini.

a) L'application directe sur le cœur (instillation) de la solution à 1 p. 100 n'apporte pas de modification digne d'être notée : la fréquence, la forme et la hauteur du cardiogramme restent normales, quelle que soit la durée de l'expérience, dans quelques tracés on note seulement une très légère diminution dans la fréquence.

b) Après injection sous-cutanée sur la grenouille de la solution à 1 p. 100 en quantités diverses et à des intervalles de temps variables, on note, au contraire, les modifications suivantes : 15'-20' après l'injection de 1 / 2 centimètre cube de la solution à 1 p. 100 le pouls devient un peu moins fréquent et la courbe subit une légère diminution. Les effets

continuent pendant une heure, mais ne s'accroissent pas. En effet, en traduisant en chiffres quelques-uns des tracés effectués on obtient ces moyennes :

Cardiogramme normal		{	Fréquence 18 puls. à la 1'.	
			hauteur 15 mm.	
15' après l'injection	10 puls.	{	30' après	fréquence 9 puls.
1/2 cmc. à 1 p. 100	14 min.			
	45' après	{	fréquence 9 puls.	
			hauteur 13 mm.	

Cardiogramme normal		{	fréquence 15 puls.
			hauteur 21 mm.
20' après l'injection	{	11 puls.	35' après {
		21 mm.	
			hauteur 19 mm.
1 heure après	{	11 puls.	15' après une seconde {
		16 puls.	
			hauteur 18 mm.
		injection,	
après 30'	{	fréquence 11 pulsations.	4 heures {
		hauteur 18 mm.	
			fréquence 12 puls.
			hauteur 16 mm.

A doses très fortes (1 centimètre cube de solution à 1 p. 100), le cœur s'arrête en diastole après quelques heures; l'arrêt est précédé d'une rareté progressive du pouls. Sur le lapin (voir *expériences sur la pression sanguine*), le pouls devient rare et ample sous l'influence de doses élevées.

2° Action de l'antodyne sur les vaisseaux sanguins dans les organes extirpés.

L'appareil dont on s'est servi pour les expériences de circulation artificielle est celui du professeur Bufalini; la pression, la température et l'oxygénation du sang sont constantes pendant toute la durée de l'expérience qui peut ainsi être

prolongée très longtemps. La circulation se fait à travers le poumon du lapin. La canule introduite dans le ventricule droit est solidement fixée dans l'artère pulmonaire. Le liquide circulant est constitué de sang défibriné de bœuf dans le sérum de Ringer et Locke (20 p. 100). La température du milieu ambiant et de l'organe est maintenue constante à 39° C. La pression est maintenue constamment égale à 175 millimètres de mercure. Avant de recueillir et de mesurer le sang qui a circulé on attend toujours trois minutes.

NUMÉROS des Mensurations	QUANTITÉ de sang écoulé de l'oreillette gauche en 1'		OBSERVATIONS
	Sang normal	Sang intoxiqué	
1	104		Moyenne des cmc. écoulés 92,3
2	88		
3	108		
4	88		
5	88		
6	88		
7		32	18 cmc.
8		28	
9		20	
10		14	
11		12	
12		12	
13			61 cmc. 5
14	64		
15	60		
16	52		
17		16	13 cmc.
18		12	
19		12	
20	44		49
21	48		
22	32		
23	52		

NOMRBE de Mensurations	QUANTITÉ de sang écoulé de l'oreillette gauche en 1'		OBSERVATIONS
	Sang normal	Sang intoxiqué	
24		20	20 cmc. 5
25		22	
26		20	
27		20	
28	48		48 cmc.
29	48		
30	48		
31	48		
32		34	35 cmc.
33		36	
34		36	
35		34	
35		34	
36	68		65 cmc. 5
37	66		
38	60		
39	60		
40		36	39 cmc.
41		41	
42		40	
43		40	
44	46		45 cmc.
45	46		
46	44		
47	44		

Des recherches semblables ayant été faites avec des doses plus fortes à 5 p. 1000 ont confirmé ce fait : à savoir que l'antodyne, expérimentée sur les vaisseaux sanguins de l'organe extirpé, est pourvue d'une action vaso-constrictive et que cette action se manifeste aussi bien avec les petites doses (sang intoxiqué au 1,50 p. 1000) qu'avec les fortes doses

(sang intoxiqué à 5 p. 1000). Donc on doit attribuer à cette cause l'élévation de la pression sanguine qui se manifeste d'abord alors que l'abaissement successif et progressif doit être attribué à l'action centrale.

3^o Modification de la pression sanguine après injection intraveineuse d'antodyne.

A. A doses faibles.

Soit un lapin de 1.640 grammes. Sa carotide gauche est en rapport avec le manomètre à Hg. La canule est fixée dans la veine jugulaire droite, le tronçon central du sciatique et le tronçon périphérique du vague étant isolés et ligaturés : solution employée à 1 p. 100. Rapidité du cylindre : 1 centimètre en 3 secondes.

HEURES	Hauteur moyenne de la pression en cm.	Numéro des injections.	Quantité d'antodyne injectée.		OBSERVATIONS
			chaque fois.	Total par Kg.	
6,30	80	—	—	—	Tracé normal.
6,35	—	1a	0,0164	0,01	
6,39	60				
6,40	—	2a	0,0164	0,02	
6,44	78				
6,45	—		0,0164	0,03	
6,49	80				
6,50		4a	0,0164	0,04	

HEURES	Hauteur moyenne de la pression en cm.	Numéro des injections	Quantité d'antodyne injectée		OBSERVATIONS
			Chaque fois	Total par Kg.	
6,54	80				
6,55	—	5a	0,0164	0,05	
6,59	82				
7	—	6a	0,05	0,0804	Le lapin ne présente aucun phénomène excepté une hypoesthésie cornéenne. Le vague est excitable.
7,4	84				
7,5	—	7a	0,05	0,1108	
7,9	84				
7,10	—	8a	0,05	0,1411	
7,14	84				Hypoesthésie générale. Le vague est excitable.
7,15	—	9a	0,05	0,1715	
7,19	84				
7,20	—	10a	0,05	0,2019	
7,24	82	—	—	—	On suspend l'expérience, le lapin vit et se remet dans les conditions physiologiques.

B. Doses moyennes.

Soit un lapin de 1.500 grammes. La carotide droite en rapport avec le manomètre à mercure. Canule fixée dans la jugulaire gauche. Le sciatique et le vague sont préparés. Solution employée, 5 p. 100 dans NaCl physiologique.

HEURES	Hauteur moyenne de la pression en mm. Hg.	Numéro de l'injection.	Quantité d'antodyne injectée.		Pulsations à la minute.	OBSERVATIONS
			chaque fois.	Total en Kg.		
9	85				160	Tracé normal.
9,6	—	1a	0,05	0,0333		
9,10	84				164	
9,11		2a	0,05	0,666		
9,15	87				162	
9,16		3a	0,05	0,0999		
9,20	82				154	
9,21	—	4a	0,05	0,1332		
9,24	84				154	
9,25	—	5a	0,05	0,1665		Hyperesthésie générale, pouls, plus ample,
9,29	88				148	
9,30		6a	0,05	0,1998		
9,34	92				142	Pouls plus ample hypoesthésie plus marquée.
9,35	—	7a	0,05	0,2331		
9,39	94				140	
9,40	—	8a	0,05	0,2664		
9,44	94				141	
9,45	—	9a	0,05	0,3000		
9,49	98				128	Anesthésie du train postérieur, hypo- esthésie cornéenne très accentuée.
9,50	—	10a	0,05	0,3333		
9,54	100				132	
9,55	—	11a	0,05	0,3666		
9,59	100				138	
10	—	12a	0,05	0,4000		
10,4	104				128	
10,5		13a	0,05	0,4333		
10,2					128	
10,10	—	14	0,05	0,4666		

HEURES	Hauteur moyenne de la pression en mm. Hg.	Numéro de l'injection.	Quantité d'antodyne injectée.		Pulsations à la minute.	OBSERVATIONS
			chaque fois,	Total en Kg.		
10,14	106				124	Anesthésie générale pouls plus ample, respiration super- ficielle, vague et sciatique inexcitables.
10,24	110				128	
10,35	100				135	L'anesthésie est seu- lement limitée au train postérieur.
10,45	896					
10,55	90				148	
11,5	90				154	L'anesthésie dimi- nue.
11,15	86				166	On suspend l'expé- rience : l'animal revient peu à peu dans les conditions normales.

C. A doses élevées.

Lapin de 1.600 grammes. Carotide droite en rapport avec le manomètre à mercure. Canule fixée dans la veine jugulaire gauche. Solution employée, 10 p. 100 dans NaCl physiologique. Rapidité du cylindre, 1 centimètre en 3 secondes.

HEURE	Hauteur moyenne de la pression en mm. Hg.	Numero de l'injection	Quantité d'antodyne injectée		Température rectale	OBSERVATIONS
			Chaque fois	Total par Kg.		
5,10	88				39,2	Tracé normal.
5,16	—	1	0,20	0,125	39,1	
5,20	84				39,1	
5,21	—	2	0,20	0,250		Hyperesthésie générale, pouls plus ample.
5,25	82				39,1	
5,26	—	3	0,20	0,375	39	
5,30	82					Anesthésie générale Respiration superficielle.
5,31	—	4	0,20	0,500		
5,35	82				38,8	
5,36	—	5	0,10	0,5625	39	38,4
5,40	80					
5,41	—	6	0,10	0,600	38,6	
5,45	80					38
5,46	—	7	0,10	0,6875		
5,50	78					
5,51	—	8	0,10	0,7500	38	Respiration à peine accusée.
5,55	78					
5,56	—	9	0,10	0,8125	37,2	
6	70					37,2
6,1	—	10	0,10	0,875		
6,5	62				37,2	
6,6	—	11	0,10	0,9375	36,6	Immédiatement après l'injection l'animal meurt.
6,10	50					
6,10	—	12	0,10	1,000	36,	
6,11	30					

Autopsie. — Le cœur est en diastole. Congestion de tous les viscères abdominaux. Les veines présentent une dilata-

tion énorme, dans le sang on ne note pas de modification importante.

Nota. — La température de l'animal immobilisé subit un abaissement : dans cette expérience, nous l'avons prise seulement pour voir si l'abaissement était très notable et arrivait immédiatement après l'injection de petites doses : ce qui n'est pas arrivé. Pour l'action sur la température, voir plus avant.

D. *A doses fortes.*

Lapin de 2.880 grammes. Carotide droite en communication avec le manomètre à mercure. Canule fixée dans la veine jugulaire droite. Tronçon central du sciatique isolé et ligaturé, tronçon périphérique du vague idem. Solution d'antodyne à 10 p. 100 dans NaCl physiologique (à 38° C.). Rapidité du cylindre, 12 centimètres en 1 minute. Le graphique se prend de 5' en 5' environ, 4' après l'injection qui est faite avec une grande lenteur.

HEURE	Hauteur moyenne de la pression en mm. Hg.	Numéro de l'injection.	Quantité d'antodyne injectée.		Pulsations à la minute	OBSERVATIONS
			chaque fois.	Total par Kg.		
5	114	1	0,120	0,061	180	Tracé normal.
5,6	—					
	113	2	0,20	0,192	170	Le pouls, outre sa rareté, présente une grande amplitude. Hypoesthésie générale.
5,11						
5,15	114				176	

HEURE	Hauteur moyenne de la pression en mm. Hg.	Numéro de l'injection	Quantité d'antodyne injectée		Pulsations à la minute,	OBSERVATIONS
			Chaque fois	Total par Kg.		
5,16	—	3	0,20	0,2886	156	Hypoesthésie gé- néralement plus marquée.
5,20	118					
5,21	—	4	0,20	0,3846	144	Le pouls est un peu plus ample.
5,25	128					
5,26	—	5	0,20	0,4807	138	Anesthésie générale pouls encore plus ample, respiration superficielle et plus rare, vague et sciatique inex- citables.
5,30	128					
5,31	—	6	0,20	0,5679	126	Resp. très superfi- cielle à peine accu- sée. Pouls très ample.
5,35	135					
5,36	—	7	0,20	0,6250	126	Resp. moins super- ficielles, pouls moins ample.
5,40	116					
5,41	—	8	0,20	0,673	150	Pouls plus petit.
5,45	100					
5,46	—	9	0,20	0,7692	150	
5,50	92					
5,51	—	10	0,20	0,8653	138	Pouls encore plus ample, resp. su- perficielle.
5,55	70					
5,56	—	11	0,20	0,9615	132	
6	48					
6,7	—	12	0,20	1,0576	108	Pouls ample, resp. à peine accusée.
6,5	37					
6,10	36				108	

HEURE	Hauteur moyenne de la pression en mm. Hg.	Numéro de l'injection	Quantité d'antodyne injectée		Pulsations à la minute	OBSERVATIONS
			Chaque fois	Total par Kg.		
6,20	44				108	Courbe respiratoire plus accusée.
6,30	58				140	Pouls moins ample.
6,40	75				140	Resp. rare, mais plus profonde.
6,41	—	13	0,20	1,1057		Chute brusque de la pression qui, peu à peu remonte, pour retomber en encore plus bas.
6,45	48					La pression conti- nue à descendre, la respiraitions'ar- rête.
6,47	24					
6,49	23					Le lapin meurt, la chute de la pres- sion est brusque.

Autopsie. — Le cœur est en diastole, le ventricule droit présente une couleur foncée qui se différencie bien de la coloration rose du cœur gauche, les poumons sont un peu congestionnés à la base : le foie est normal, la rate est congestionnée, les reins sont gros et de couleur presque ardoisée, tous les vaisseaux veineux abdominaux présentent une dilatation énorme tandis que les vaisseaux artériels apparaissent avec un volume normal. La coloration du sang artériel apparaît un peu plus rosée, celle du sang veineux un peu plus foncée.

Conclusion. — Les observations rapportées montrent que

L'antodyne à petites doses ne modifie pas la pression : à doses plus élevées, elle provoque une augmentation de la pression en rapport avec l'action vaso-constrictive déjà démontrée : à doses toxiques, elle provoque un abaissement progressif de la pression jusqu'à la mort de l'animal. A cette période, les excitations du tronçon central du sciatique et périphérique du vague restent sans effet.

CHAPITRE V

MODIFICATIONS DE LA TEMPÉRATURE RECTALE CHEZ DES ANIMAUX FÉBRICITANTS CONSÉCUTIVEMENT A L'INJECTION D'ANTODYNE

Les animaux étaient introduits dans le tube de contention (modèle du D^r Voges) seulement pendant le temps nécessaire à la prise de température.

1. — *Observations faites sur des lapins sains (Injection intrapéritoniale).*

ANIMAUX EN EXPÉRIENCE	MODIFICATIONS de la température normale après										OBSERVATIONS
	Dose par Kg.										
		15'	30'	45'	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.			
1 lapin sain de 1430 gr.	0,30	38,8	38,6	37,8	37,4	37,7	37,5	38,5	38,6	On note seulement les présents ré- sultats, peut-être pourrait-on démontrer que des doses plus pe- tites n'ont aucun effet, contraire- ment à ce qui se passe sur les ani- maux fébricitants (Voir tableau suivant.)	
2 —	1650 gr.	0,30	38,4	37,8	37,3	37,6	38,3	38,6	—		
3 —	1450 gr.	0,40	38,4	38,3	37,8	37,4	37,6	37,7	38,3		
4 —	1750 gr.	0,40	39	38,8	38,2	38	37,4	38,2	39		
5 —	1920 gr.	0,50	39,2	38,8	38	36,4	36,6	37,6	38,2		
6 —	1780 gr.	0,50	38,6	38,2	37,7	37,3	36,5	37	38,4		

II. — *Observations faites sur des cobayes fébricitants.*

Les cobayes qui ont servi à ces expériences avaient été soumis à l'injection, dans la cuisse, de crachats tuberculeux de quinze jours. L'antodyne fut introduite par voie hypodermique.

L'abaissement de température a lieu même à petites doses, mais n'est pas de longue durée.

De ces expériences, il résulte que l'antodyne sur l'animal sain, à doses inférieures à 0 gr. 30 par kilogramme, n'exerce aucune influence notable : avec des doses supérieures, on obtient un abaissement marqué quoique de brève durée : après 2 h. 1/2 environ, la température revient avec rapidité à la normale. Sur l'animal fébricitant, au contraire, même les faibles doses (0 gr. 10-0 gr. 75 par kilogramme) exercent une influence qui n'est pas négligeable, mais qui est toujours, néanmoins, de brève durée.

Sur le lapin, à doses toxiques (0 gr. 40-0 gr. 50 par kilogramme), l'action hypothermique se manifeste par les caractères suivants :

1^o Chute brusque de la température rectale de 2^o à 3^o, après injection intrapéritonéale toxique.

2^o Le maximum de l'abaissement de température est obtenu dans l'heure qui suit l'injection, soit après 30 minutes, 45 minutes, 1 heure.

3^o D'une façon habituelle, sauf quelques exceptions, la courbe hypothermique se relève dès la seconde heure de l'injection.

4^o Entre le moment où l'on atteint l'optimum d'abaisse-

ANIMAUX EN EXPÉRIENCE	MODIFICATIONS DE LA TEMPÉRATURE APRÈS									
	Dose par Kg.	"	15'	30'	60'	1 h. 30'	2 ¹ h.	3 h.	4 h.	
Cobaye A de 600 gr.....	0,10	40,3	38,3	38,2	38,7	39,3	40,1	40,2	40,4	
— B — 520 gr.....	0,10	40,5	39,1	38,5	39	41,5	—	—	—	
— A — 571 gr.....	0,125	41,6	39,8	40	39,2	39,6	40,7	—	—	
— B — 600 gr.....	0,125	41	39,9	38,9	39,3	39,3	40,6	40,8	41,2	
— B — 530 gr.....	0,15	40,5	39,1	38,2	37,7	38	38,8	39,3	40,8	
— A — 550 gr.....	0,15	40,8	39	38,7	39	39,2	39,6	—	40,2	

ment thermique et le moment où la courbe se relève, il n'y a pas de plateau, le relèvement est brusque.

5° En un mot, la courbe offre d'une façon générale l'image d'un V à angles très aigus et à branches inégales.

6° Avant de revenir au point de départ, on observe toujours en un ou plusieurs points de la ligne ascendante de la courbe, un plateau plus ou moins étendu.

CHAPITRE VI

POUVOIR TOXIQUE DE L'ANTODYNE

Les essais faits sur le cobaye ont démontré que pour cet animal l'injection intra-péritonéale ou sous-cutanée de ce composé n'est suivie de phénomènes toxiques qu'avec des doses relativement élevées. Par exemple, pour le cobaye, la dose mortelle en 24 heures, par voie péritonéale, est comprise entre 0 gr. 45-0 gr. 50 par kilogramme.

Par la voie sous-cutanée, nous n'avons obtenu aucun phénomène toxique avec une dose de 0 gr. 66 *par kilogramme*. Les phénomènes observés quand on injecte au cobaye par voie péritonéale, une dose de phénoxypropanediol égale à la dose mortelle ou voisine de celle-ci sont les suivants.

Expérience I. — Cobaye mâle, 440 grammes à jeun. Injection de 0 gr. 45 par kilogramme. La solution employée est à 5 p. 100.

1 h. 05. Injection. Température au moment de l'injection = 38°6.

1 h. 09. L'animal, après quelques mouvements incoordonnés, tombe sur le flanc, il fait tout d'abord quelques efforts pour se relever, puis reste immobile.

Immédiatement au moment de la chute, on constate que le réflexe cornéen est très affaibli. On note une parésie profonde du train postérieur, quelques mouvements de course des membres inférieurs, de légères contractions de l'orbiculaire des lèvres et des muscles auriculaires. La respiration est ralentie, le rythme en est régulier, les yeux sont grands ouverts, le regard fixe.

1 h. 20. La température prise à ce moment = 36°1.

L'animal se replace spontanément sur l'abdomen et reste ainsi aplati sur la table.

1 h. 35. Température = 34°9.

L'animal fait quelques efforts pour se tenir sur ses pattes antérieures, il mobilise, en masse, son train postérieur. Le réflexe cornéen existe encore, mais il est affaibli. Il en est de même des autres réflexes.

1 h. 40. L'animal se tient maintenant sur ses pattes, mais il reste immobile, la tête en prostothonos, le menton appuyé sur la table.

2 heures. L'animal se meut lentement, il conserve encore un peu de parésie du train postérieur.

2 heures. La température est égale à 34°9.

2 h. 1/2. A l'état de semi-anesthésie précédent, succède un état d'hyperesthésie. La température = 33°8.

3 heures. Température, 34°1.

5 heures. Emission d'urine claire.

Le lendemain, à 9 heures du matin, l'animal est encore vivant. A 3 heures de l'après-midi, il est trouvé mort. A l'autopsie, quelques amas muqueux dans la cavité péritonéale. Rien de macroscopique. On retire, par ponction vésicale, quelques gouttes d'un liquide limpide jaune clair ne contenant pas d'hématies.

Résumé. — Le phénoxypropanediol injecté à doses toxiques au cobaye, par la voie péritonéale, détermine quelques minutes après l'injection un état de parésie des muscles moteurs des membres. En même temps, on constate une diminution des réflexes, mais non pas la perte absolue de ceux-ci. Cependant, le réflexe cornéen peut-être temporairement aboli, jamais pendant plus de quelques minutes. Pendant tout le temps que l'animal est dans cet état de parésie, le nombre des battements cardiaques est diminué ainsi que le nombre des mouvements respiratoires, mais le rythme, quoique ralenti, en est régulier. L'état de paralysie des membres ne dure pas longtemps, 12 à 15 minutes environ, quelquefois davantage, 25 à 50 minutes, suivant la dose injectée.

L'animal injecté de 0 gr. 45 à 0 gr. 50 par kilogramme, meurt dans les 24 heures. Le fait saillant de cette intoxication réside dans les manifestations hypothermiques.

Le lapin supporte mieux l'antodyne que le cobaye, mais les phénomènes toxiques sont superposables, ainsi qu'en témoigne l'expérience suivante.

Expérience II. — Lapin de 1.660 grammes. Avant l'injection, la température rectale est de 38°4.

9 heures. Injection dans le péritoine, de 12 centimètres cubes de solution à 5 p. 100 d'antodyne dans NaCl physiologique. Taux, 0 gr. 3614 par kilogramme.

9 h. 4. L'animal tombe affaîssé sur le flanc. Respiration fréquente et superficielle : parésie du train postérieur. Hypoesthésie générale plus marquée au train postérieur ; légère hypoesthésie de la cornée.

9 h. 7. Paraplégie complète, l'animal ne réagit plus aux excitations douloureuses : anesthésie générale, il perd les urines.

9 h. 8. Température, 37°8. Respiration très superficielle et irrégulière. Il perd de nouveau les urines, il gît toujours affaîssé. Respiration superficielle et pas très fréquente. Pouls rare.

9 h. 10. L'animal fait quelques tentatives pour se relever, la paralysie du train antérieur diminue ; il n'en est pas ainsi dans le train postérieur : la sensibilité générale semble redevenir plus grande qu'auparavant, les excitations douloureuses intenses provoquent un commencement de réaction.

9 h. 12. Température, 37°5. Respiration moins superficielle. L'animal fait de fréquentes tentatives pour se relever, mais il ne se dresse pas sur le train postérieur, la tête est droite sur le cou. L'hypoesthésie générale et cornéenne a diminué.

9 h. 15. Respiration plus profonde et plus régulière. Pouls moins rare. L'animal réagit aux excitations en n'importe quelle partie du corps et essaie de se relever sur le train postérieur.

9 h. 18. L'animal est presque remis ; on suspend l'observation. On observe ces mêmes phénomènes, mais naturel-

lement plus accentués avec des doses supérieures (0,40, 0,50 ,0,65 par kilogramme) mais la mort chez le lapin s'observe seulement avec des doses oscillant *entre 0 gr. 70 et 1 gramme par kilogramme*.

Conclusion. — On a pu remarquer que chez aucun de ces animaux les phénomènes d'anesthésie ou de paralysie n'ont jamais été précédés de phénomènes d'excitation, de spasmes, de contractures ou de convulsions. Sauf les manifestations hypothermiques, le phénoxypropanediol ne présente donc aucun phénomène qui rappelle l'intoxication phénolique.

CHAPITRE VII

ÉLIMINATION DE L'ANTODYNE

Vu le manque de réaction sensible et sûre, il est très difficile de rechercher sous quelles formes et à quel moment l'antodyne s'élimine. Si, d'un côté, la quantité de phénol dosée dans l'urine avec la méthode de Landolt avant et après l'administration du médicament à des animaux maintenus à une diète constante ne subit aucun changement, d'un autre côté, la rapidité avec laquelle les phénomènes toxiques se dissipent, paraît dépendre d'une élimination très rapide.

Quoi qu'il en soit, et de quelque façon que l'antodyne s'élimine, les auteurs italiens avaient signalé une action diurétique notable de ce médicament. Filippi et Rodolico rapportent comme exemple l'expérience suivante.

1° *Lapin sain de 1520 grammes.* Depuis quatre jours à la diète constante de 50 grammes de croûte et de 200 grammes

de carotte. Les urines sont récoltées de 9 heures à 9 heures du matin.

1 ^{er} jour	Quantité d'urine	145 cmc.
2 ^e	— —	130 cmc.
3 ^e	— —	150 cmc.
4 ^e	On injecte sous la peau 5 cmc. d'une solution à 5 p. 100, soit 0 gr. 1644 à 9 h. du matin.	
5 ^e	Quantité d'urine	330 cmc.
6 ^e	— —	160 cmc.
7 ^e	— —	135 cmc.

Sur les conseils et d'après l'inspiration de M. Paul Descomps, nous avons repris ces expériences et nous avons pu constater ce qui suit :

Expérience n° 1. — Chien. Poil noir. Poids 11 kilogrammes. Mise en cage à urines, le 30 mars 1911. Pendant tout le mois d'avril, les urines du chien ont été soigneusement recueillies. La moyenne des dix derniers jours a été prise loin de toute expérience, la ration quotidienne du chien restant toujours la même, et a été de 621 centimètres cubes. Il nous a paru raisonnable de prendre cette moyenne comme témoin. Toutefois, comme les quatre ou cinq premiers jours de sa mise en cage le chien urinait davantage, nous rapporterons cette première expérience au jour le jour.

30 mars.	Urines	700 cmc.
31	— —	780 cmc.
1 ^{er} et 2 avril,	chaque jour	750 cmc.
3 avril		750 cmc.

Administration de 3 grammes d'antodyne, par voie gastrique, le 3 avril.

4 avril	250 gr.
5 —	850 gr.
6 —	750 gr.
7 —	1 litre

Soit une diminution très notable du volume des urines le lendemain de l'injection de 3 grammes d'antodyne et une augmentation les jours suivants. En nous résumant :

Moyenne des 5 jours avant l'administration.	764 cmc.
Moyenne des 5 jours après l'administration .	740 cmc.

Trouvant cette expérience fort peu démonstrative, nous l'avons reprise en injectant cette fois, sous la peau, 0 gr. 50 d'antodyne, le 11 avril 1911.

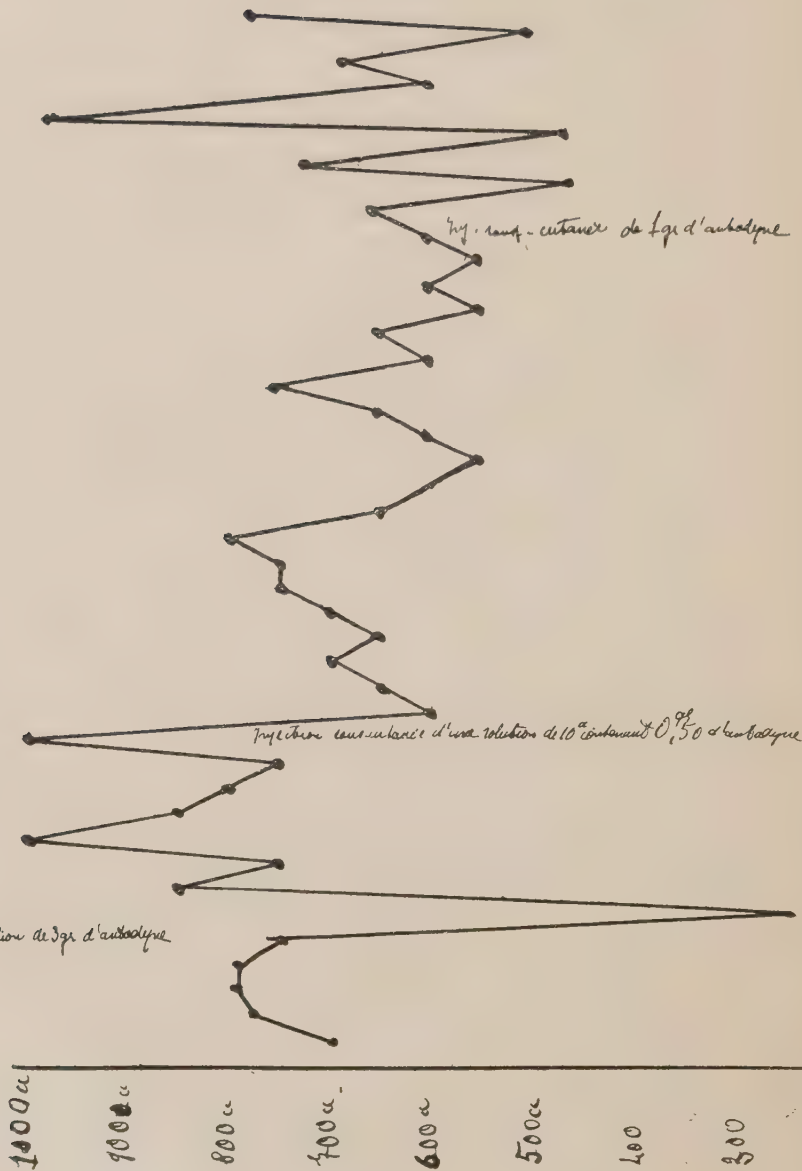
Moyenne des 5 jours suivants	660 cmc.
------------------------------------	----------

Le 3 mai, nous avons pratiqué une seconde injection de 10 centimètres cubes contenant 1 gramme d'antodyne.

Moyenne des 5 jours suivants	652 cmc.
------------------------------------	----------

En fixant tous ces chiffres dans un tableau récapitulatif, nous obtenons :

Injection de 3gr d'antalyse



30 29 28 27 26 25 24 23 22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Hauteur

Antalyse

Moyenne de 10 jours, prise loin de toute expérience	627 cmc.
Après injection de 3 grammes	740 cmc.
Après injection sous-cutanée de 0 gr. 50	600 cmc.
Après injection sous-cutanée de 1 gramme..	651 cmc.

Expérience n° 2. — Nous avons repris ces expériences sur un second chien. Chien n° 2. Poil fauve. Poids, 8 kil. 500.

Du 20 au 21 mai.....	370 cmc.
21 au 22 —	400 cmc.
22 au 23 —	172 cmc.
23 au 24 —	200 ccm.
24 au 25 —	250 cmc.
25 au 26 —	150 cmc.
26 au 27 —	170 cmc.

Le 27, injection sous-cutanée de 1 gr. 40 d'antodyne.

Du 27 au 28 mai.....	100 cmc.
28 au 29 —	110 cmc.
30 au 31	150 cmc.
31 mai au 1 ^{er} juin	150 cmc.
1 ^{er} juin au 2	210 cmc.
2 au 3 juin	110 cmc.

Expérience n° 3. — Lapin, poil gris. Poids, 2 kil 225.

Ce lapin est maintenu à une ration constante de 200 grammes de son et de pain et 100 grammes de carotte.

Urines du 13 au 14 mai	165 cmc.
— 14 au 15 —	121 cmc.
— 15 au 16 —	133 cmc.
— 16 au 17 —	210 cmc.
— 17 au 18	200 cmc.

Le 11, injection de 0 gr. 40 d'antodyne, soit 0 gr. 16 par kilogramme.

Urines du 18 au 19 mai	40 cmc.
— 19 au 20 —	165 cmc.
— 20 au 21 —	132 cmc.
— 21 au 22 —	148 cmc.
— 22 au 23 —	275 cmc.

Le 23, injection de 0 gr. 30 d'antodyne.

Urines du 23 au 24 mai	130 cmc.
— 24 au 25 —	155 cmc.
— 25 au 26 —	125 cmc.
— 26 au 27 —	140 cmc.
— 27 au 28 —	115 cmc.
— 28 au 29 —	150 cmc.

Ainsi que l'on peut s'en rendre compte, en étudiant ces résultats, le phénoxypropanediol ne modifie pas sensiblement le volume des urines et on ne saurait lui attribuer chez l'animal une action diurétique, car si chez le chien n° 1, il a fait augmenter le volume des urines, par contre, nous avons pu constater que chez les deux autres animaux, il l'avait fait diminuer.

TROISIÈME PARTIE

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Pendant le semestre d'été 1911, nous avons eu l'occasion de soumettre à l'action du Phénoxypropanediol plusieurs malades du service de M. le professeur Gilbert, atteints d'affections douloureuses ou spasmodiques.

Nous avons tout d'abord employé ce médicament comme analgésique dans les migraines, les névralgies intercostales, la sciatique, le zona, l'érythème noueux, les crises gastriques et les douleurs fulgurantes des tabétiques ; nous avons ensuite étendu son emploi aux affections osseuses ou articulaires à symptômes douloureux. Nous avons aussi utilisé son action antispasmodique dans un cas de chorée, et l'ayant prescrit dans un cas de diabète, avec troubles de polynévrite, nous avons été conduit à rechercher les variations du taux du sucre chez les diabétiques sous l'influence de ce médicament.

Enfin, on trouvera en dernier lieu le résultat de nos étu-

des sur l'action du phénoxypropanediol sur la température des fiévreux et sur la sécrétion urinaire.

Nous avons traité avec l'antodyne de nombreux accès de migraine et nous avons toujours obtenu des résultats au moins égaux à ceux que donnent le pyramidon et l'anti-pyrine. Nous rapporterons, entre toutes nos observations, les suivantes qui concernent deux malades instruits, et par cela même capables de nous rendre un compte exact de l'effet de ce médicament.

OBSERVATION I

D^r Le X... médecin, atteint de migraine arthritique qui a débuté à l'âge de 22 ans, il y a cinq ans.

Antécédents héréditaires : Père goutteux, mère bien portante.

Antécédents personnels : Palpitations cardiaques, dyspepsie. Jamais de maladie aiguë. Depuis trois ans, les accès sont moins fréquents, mais reviennent deux ou trois fois par mois. L'accès débute souvent sans raison apparente, quelquefois à la suite d'un mouvement brusque, d'un excès ou d'un défaut de sommeil, d'un repas trop copieux, etc. Le malade ressent d'abord une douleur sourde, gravative dans la région frontale, souvent d'un seul côté, mais parfois des deux côtés. Peu à peu la douleur envahit la région temporale puis la région occipitale. A ce moment, l'accès est constitué, la région frontale est le siège d'une douleur fort vive, de battements et d'élancements douloureux, l'artère temporale et ses divisions battent avec force. Du front, la douleur s'irradie à l'occipital, surtout aux condyles qui sont le siège de battements très pénibles. Vers le milieu de l'accès, toute la voûte est prise, cependant la douleur est toujours plus vive d'un

côté. Le bruit, la lumière sont insupportables : il y a de l'insomnie, de l'agitation, des nausées et des vomissements si le malade a mangé. Ces vomissements ont le caractère cérébral ; ils se font par véritable régurgitation, sans effort. Ils sont loin de marquer une véritable détente dans la crise.

L'accès débute le plus souvent vers 5 heures du soir et se termine dans la nuit, de 11 heures du soir à 1 heure du matin. Le lendemain au réveil, le malade ne ressent plus rien. Le malade avait déjà pris de l'antipyrine et du pyramidon qui calmaient assez bien ses accès de migraine. A diverses reprises il a absorbé 0 gr. 50 à 1 gramme d'antodyne et il nous a déclaré être très satisfait de ce médicament. Au bout d'une demi-heure à une heure, la douleur disparaît complètement.

OBSERVATION II

J. N., 30 ans. Rédacteur au Ministère.

Tempérament arthritique. Fréquents accès de migraine.

30 mars. Repas copieux.

31 mars, à midi. Inappétence. Céphalée violente. Douleurs en casque. Elancements.

A 1 heure. 2 cachets de 0 gr. 50 d'antodyne à dix minutes d'intervalle. Demi-heure après, action sédative manifeste. Au bout d'une heure l'accès de migraine avait complètement disparu.

Contre les accès de migraine, les doses de 0 gr. 50 à 1 gramme nous paraissent suffisantes.

OBSERVATION III

Mme M. L. 50 ans. Surveillante.

Il s'agit d'une malade sans antécédents souffrant d'une névralgie faciale droite due probablement à la carie dentaire et

que l'ablation des racines des dents cariées n'a pas suffi à guérir.

Les accès commencent vers 10 heures du matin et la douleur paraît limitée au territoire du nerf maxillaire supérieur droit. Elle est très violente et on note en même temps une hyperesthésie cutanée de tout le côté droit de la face, en même temps l'œil est injecté et baigné de larmes.

Ces accès sont relativement très fréquents et ils surviennent tous les deux ou trois jours et durent assez longtemps, trois ou quatre heures parfois.

Au moment de l'accès, nous faisons prendre à la malade 1 gramme d'antodyne d'emblée, puis 0 gr. 50 toutes les demi-heures. Le maximum de la dose totale employée fut 2 gr. 50.

Sous l'influence de l'antodyne les accès furent remarquablement abrégés ; plus tard, la malade suivit un traitement électrique qui assura sa guérison totale.

OBSERVATION IV

Zona intercostal.

B. 50 ans. Camelot. Salle Saint-Christophe, n° 18.

Antécédents héréditaires : Père mort hémiplegique. Mère morte jeune de tuberculose pulmonaire.

Antécédents personnels : Fièvre typhoïde à 20 ans.

Le malade a toussé durant tout l'hiver sans s'en inquiéter autrement. Le 25 avril, il constata l'apparition d'une éruption sur le côté droit du thorax, suivie d'une forte poussée de fièvre et d'élançements douloureux dans la région atteinte. Il entra le 3 mai à l'hôpital.

Le 3 mai, à l'examen, on constate que le zona occupe sur le côté droit du thorax une région qui peut être représentée par une demi-ceinture de 4 à 5 centimètres de largeur et qui correspond environ à la 5^e et à la 6^e côtes. On constate des signes de

tuberculose au deuxième degré au sommet gauche. A ce moment-là, les papules sont affaissées et presque toutes recouvertes de croûtes ; malgré cela le malade se plaint d'élanements douloureux persistants et qui l'empêchent de dormir. Fièvre à 37°8, due, semble-t-il, à la tuberculose pulmonaire.

5 mai. 3 cachets de 0 gr. 50.

6 mai. Le malade déclare avoir beaucoup moins souffert ; il a bien dormi. Les jours suivants, il continue à prendre 1 gr. 50 d'antodyne. Le 7 mai, le malade ne ressent plus aucune douleur dans la région atteinte par le zona. Nous avons continué à administrer à ce malade de l'antodyne pendant quatre ou cinq jours encore. L'éruption zostériforme a complètement disparu au bout de huit ou dix jours, mais le malade est resté dans le service à cause de sa tuberculose pulmonaire. Les douleurs dans la région atteinte n'ont pas persisté.

OBSERVATION V

Néuralgie intercostale.

A. L., 18 ans. Petite salle Saint-Christophe, n° 28.

Antécédents héréditaires : Père et mère bien portants. •

Antécédents personnels : Pleurésie séro-fibrineuse droite à l'âge de 14 ans, soignée dans le service.

Actuellement, le malade présente des signes de tuberculose au deuxième degré au sommet gauche. Il se plaint en plus d'élanements très douloureux dans le côté droit du thorax. La douleur est continue, siège surtout dans la région inférieure du thorax et est exagérée par les mouvements respiratoires et les secousses de toux. L'auscultation de la région ne révèle que quelques frottements qui peuvent être attribués à la pleurésie antérieure. Les vibrations thoraciques sont bien transmises et la sonorité est normale. L'affection dure depuis quatre ou cinq mois.

18 mars. 3 cachets de 0 gr. 50 d'antodyne.

La dose de 1 gr. 50 a été continuée les jours suivants et sous son influence, nous avons vu rétrocéder les symptômes douloureux.

OBSERVATION VI

Sciatique.

D., Garçon livreur, 35 ans. Petite salle Saint-Christophe, n° 27 bis.

Antécédents personnels : signes de tuberculose au deuxième degré.

Sciatique gauche. Signes de Lasègue et de Bonnet. Douleurs provoquées facilement aux points d'élection. Douleurs spontanées dans toute la jambe, surtout la nuit. La sciatique dure depuis deux mois. Le malade a déjà été traité par l'antipyrine, l'air chaud, les pulvérisations de chlorure de méthyle sans voir son état s'améliorer. Les 5, 6, 7, 8 et 9 avril, 2 grammes d'antodyne par jour. Pas d'amélioration appréciable, le malade souffre toujours à peu près autant. Au mois de juin, il est encore dans le service et son état est toujours le même.

OBSERVATION VII

Tabes. Crise gastrique.

Mme X. Salle Sainte-Jeanne, n° 19.

Il s'agit d'une malade atteinte de tabes depuis 5 ans. Les crises gastriques chez cette malade surviennent depuis trois ou quatre ans tous les mois environ. La crise actuelle a débuté le 7 mai par une violente douleur dans l'hypocondre gauche, aussitôt suivie de vomissements acides et abondants. Elle entre le 7 mai, dans la soirée, à l'hôpital, la douleur est toujours fort

vive, elle vomit toutes les heures un liquide clair, abondant, très acide, contenant quelques particules alimentaires non digérées.

8 mai, à 10 heures. 2 cachets de 0 gr. 50 d'antodyne.

A 1 heure de l'après-midi, la malade vomit encore.

2 heures. 2 cachets de 0 gr. 50.

La malade continue à souffrir et vomit encore dans la soirée. Enfin, la douleur cesse complètement pendant la nuit. Nous avons rapporté fidèlement cette observation bien qu'il ne nous paraisse pas raisonnable d'attribuer la fin de la crise qui durerait déjà depuis deux jours, à l'action de l'antodyne.

OBSERVATION IX

Tabes. Douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs.

X., 63 ans. Coiffeur. Salle Saint-Christophe, n° 19.

Atteint de tabes depuis dix ans, il est actuellement confiné au lit. Les muscles des cuisses et des jambes sont très atrophiés, les articulations des membres inférieurs sont extrêmement mobiles et on note des troubles trophiques du côté des pieds. Actuellement, il se plaint de douleurs très vives, profondes, intéressant les parties postérieures des cuisses et les mollets, s'exaspérant par moments au point de lui arracher des cris. Ces douleurs durent depuis déjà fort longtemps et ont déjà été calmées par l'antipyrine. Nous avons administré pendant une semaine 3 grammes d'antodyne par jour à ce malade. il nous a déclaré que sous l'influence du médicament, les douleurs étaient devenues supportables et qu'il avait bien dormi.

OBSERVATION X

Ostéosarcome de l'épiphyse supérieure de l'humérus. Contracture réflexe douloureuse des muscles de l'épaule et du bras.

P., 52 ans. Gardien de la paix. Salle Saint-Christophe, n° 13.

La maladie a débuté en août dernier par de violentes douleurs dans l'épaule droite et une immobilisation presque complète du bras. Actuellement, le bras droit semble fixé au corps et le moindre mouvement est impossible. Les douleurs siègent dans l'articulation scapulo-humérale et s'irradient dans tout le bras. L'antodyne administrée à la dose de 2 grammes par jour n'a pas donné de résultats appréciables. Le malade a été radiographié et le cliché a révélé une hypertrophie énorme de la tête de l'humérus. Le diagnostic d'ostéosarcome a été porté, le malade passe en chirurgie.

OBSERVATION XI

Tumeur blanche du genou droit.

Mme C. M., 29 ans. Salle Sainte-Jeanne, n° 13.

L'ostéo-arthrite tuberculeuse a débuté il y a cinq ans. Actuellement, la malade se plaint d'élancements douloureux dans le genou, qui l'empêchent de dormir.

6 mai. 3 cachets de 0 gr. 50.

7 mai. 3 cachets de 0 gr. 50. La malade déclare avoir moins souffert.

8 mai. *Idem.* La malade dort bien et ne souffre qu'à la pression ou lorsqu'on provoque des mouvements dans l'articulation. Nous avons administré à diverses reprises du phénoxypropionediol à la même malade et chaque fois le résultat a été favorable.

OBSERVATION XII

Rhumatisme gonococcique.

A. G., 40 ans. Garçon d'hôtel. Salle Saint-Christophe, n° 18.

Ce malade a eu une blennorrhagie au mois de février. Il en est actuellement guéri depuis quatre ou cinq jours. Les douleurs articulaires ont commencé vers le 15 mars par les deux articulations sterno-claviculaires, puis le lendemain, le malade a ressenti une violente douleur dans le genou droit. Néanmoins, il a pu continuer à travailler, mais depuis deux jours, les douleurs ont envahi presque toutes les articulations et obligent le malade à entrer à l'hôpital, le 2 avril. La polyarthrite est caractérisée par des douleurs assez violentes qui siègent presque dans toutes les articulations, mais qui sont plus violentes dans les articulations temporo-maxillaires et sterno-claviculaires. Pas de déformations articulaires, les mouvements sont douloureux, mais ne sont pas limités.

4 avril. 4 cachets de 0 gr. 50 d'antodyne.

5 avril. 4 cachets de 0 gr. 50 d'antodyne.

Le 6 avril, le malade nous déclare qu'il se sent mieux, qu'il a moins souffert que les deux jours précédant son entrée à l'hôpital et qu'il a bien dormi. Les 6, 7, 8, 9, 10 avril, le malade continue à prendre 2 grammes de phénoxypropanediol. Disparition des phénomènes douloureux. Le malade se déclare très satisfait et quitte l'hôpital.

OBSERVATION XII

Rhumatisme probablement gonococcique.

Mme X., 22 ans. Salle Sainte-Jeanne, n° 20.

Antécédents personnels : Toujours bien portante. Quelques pertes blanches depuis un an.

14 mai. Violente douleur au poignet gauche. En même temps elle présente de la céphalée, de la courbature et un léger état fébrile. Le lendemain, 15 mai, douleur dans le pied gauche. Les articulations sont très mobiles, puis la douleur atteint toutes les autres articulations.

18 mai. Elle souffre dans toutes les articulations et est incapable de faire un mouvement. Aucune lésion cardiaque.

Fièvre à 38°.

Puis, le 20 mai, les douleurs rétrocedent, sauf dans l'épaule et le poignet droits, et toute la main gauche où les téguments présentent une élévation de température assez nette et un œdème nettement visible.

On prescrit à cette malade 4 grammes de salicylate de soude pendant plusieurs jours, mais les symptômes ci-dessus décrits ne s'amendent pas. Sous l'influence de la dose de 2 grammes d'antodyne, nous avons pu voir les douleurs articulaires rétrocéder mais l'antodyne semble n'amener que l'amélioration passagère des symptômes douloureux, car si l'on cesse la médication, la malade souffre autant qu'auparavant.

OBSERVATION XIII

Erythème noueux.

Mme C. G. 39 ans, ouvrière en chaussures. Salle Sainte-Jeanne, n° 10 bis.

La malade entre à l'Hôtel-Dieu le 15 mai, avec un érythème noueux caractéristique. Douleurs dans les jambes et les épaules. Hyperesthésie très accusée au niveau des plaques qui sont presque confluentes sur les membres inférieurs. A partir du 16 mai, cette malade prend 2 grammes par jour d'antodyne. Nous avons pu constater chez cette malade une diminution très notable des symptômes douloureux, qui a débuté aussitôt après l'administration du médicament.

OBSERVATION XIV

Salle Sainte-Jeanne, n° 3 *bis*.

Ce cas est superposable au précédent et nous avons obtenu les mêmes résultats.

OBSERVATION XV

Chorée.

Mlle X., 16 ans.

Pas de maladies antérieures. Les mouvements choréiformes ont débuté vers le 15 avril. Actuellement, on constate que le côté droit est animé de mouvements spasmodiques involontaires qui s'exagèrent quand on examine la malade. Côté gauche immobile. Aucun trouble du côté des yeux ni du côté des réflexes.

1^{er} juin. 0 gr. 50 d'antodyne (1 cachet). 2 juin, 2 cachets et ainsi de suite jusqu'à 6 cachets. Au bout de dix jours de traitement, pas de diminution appréciable des mouvements choréiformes. Toutefois, il est à noter dans cette observation que la malade a pu absorber pendant plusieurs jours 3 grammes d'antodyne sans ressentir aucun trouble digestif.

OBSERVATION XVI

Diabète gras avec troubles de polynévrile

Mme R. S., 49 ans. Salle Sainte-Jeanne.

Cette malade a commencé à ressentir une soif intense il y a dix ans. L'analyse de l'urine a alors révélé du sucre. Il y a deux ans, douleurs dans les jambes, puis les jambes ont faibli. La malade entre à l'hôpital surtout à cause de sa faiblesse. Debout

ou couchée, elle ressent dans les jambes et dans les pieds des douleurs très vives qui arrivent par secousses. Il y a suppression des réflexes. Nous avons traité cette malade par l'antodyne. Elle nous a déclaré avoir très bien reposé les jours où elle a pris 3 grammes d'antodyne. Elle n'a présenté aucun signe d'intolérance gastrique.

*Recherche des variations du taux du sucre urinaire
sous l'influence de l'antodyne.*

Nous avons songé qu'il serait intéressant d'étudier les variations du taux du sucre sous l'influence de ce médicament et, à diverses reprises, nous avons fait analyser l'urine de cette diabétique au laboratoire. Le régime reste toujours le même.

1 ^{re} Analyse le 11 mai avant la médication.	{	Volume en 24 h. ..	4000 cmc.
		Sucre par litre	52 gr. 22
		Sucre par 24 h.	208 gr. 88

11, 12, 13, 14 mai. 2 grammes de phénoxypropanediol par jour.

2 ^e Analyse le 15 mai	{	Volume	5000 cmc.
		Sucre par litre	51 gr. 60
		Sucre par 24 h.	258 gr.

23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 mai. 3 grammes d'antodyne par jour.

3 ^e Analyse le 30 mai	{	Volume	6500 cmc.
		Sucre par litre	41 gr. 80
		Sucre par 24 h.	292 gr.

Sous l'influence de l'antodyne, nous avons donc pu constater chez cette diabétique une diminution du sucre par litre, mais une augmentation du sucre par 24 heures en rapport avec l'augmentation du volume des urines.

OBSERVATIONS XVII

Diabète gras

M^{me} O., 49 ans, salle Jeanne, n° 3.

Il s'agit d'un cas de diabète assez bénin durant une douzaine d'années. Pas de grande polyurie. Les analyses précédentes ont révélé en moyenne 10 à 12 grammes de sucre par litre.

Nous avons soumis cette malade à l'action de l'antodyne et voici les résultats de nos observations.

1 ^{re} Analyse le 25 mai	{	Volume des urines .	4000 cmc.
		Sucre par litre	12 gr.
		Sucre par 24 h.	48 gr.

2 grammes d'antodyne par jour pendant 6 jours,

2 ^e Analyse le 29 mai	{	Volume des urines .	3500 cmc.
		Sucre par litre	11 gr. 80
		Sucre par 24 h.	41 gr. 30

Cette faible diminution du sucre pouvant être attribuée au régime plus strict que suivait la malade depuis son entrée à l'hôpital, nous avons continué à prescrire 1 gramme d'antodyne par jour, à partir du 30 mai.

3 ^e Analyse le 5 juin.	{	Volume des urines .	4000 cmc.
		Sucre par litre	12 gr. 22
		Sucre par 24 h.	48 gr. 88

Pas de variations appréciables sous l'influence de l'antodyne.

II

Nous avons recherché, chez divers malades du service, l'action diurétique du phénoxypropanediol, mais nous n'avons obtenu que des résultats contradictoires dont, pourtant, nous rapporterons quelques exemples.

Salle St-Christophe, n° 10 *bis*.

(*Tabes incipiens*)

1 ^{er} juin.....	1500 cmc.	
2 —	1800 cmc. (2 gr. d'antodyne)	
3 —	1400 cmc.	—
4 —	1550 cmc.	—
5 —	1600 cmc.	—
6 —	1750 cmc.	—
7 —	1300 cmc.	—

Salle St-Christophe, n° 21.

(*Insuffisance aortique.*)

28 mai	2000 cmc.	
29 —	2000 cmc.	
30 —	2000 cmc.	
31 —	2500 cmc. (1 gr. 50 d'antodyne)	
1 ^{er} juin	2600 cmc.	—
2 —	2500 cmc.	—
3 —	2300 cmc.	—
4 —	1800 cmc.	—

Salle St-Christophe, n° 11.
(*Cardio-rénal. Œdèmes généralisés.*)

27 mai	1000 cmc.	
28 —	1000 cmc.	(Théobromine, 1 gr.)
29 —	1000 cmc.	Saignée (350 gr.) 3 ca-
		chets de 0 gr. 50 d'an-
		todyne.
30 —	1500 cmc.	(1 gr. 50 d'antodyne)
31 —	3000 cmc.	—
1 ^{er} juin.....	2500 cmc.	—
2 —	2000 cmc.	—
3 —	2500 cmc.	—

Par la suite, la courbe des urines s'est maintenue entre 2.500 et 2.000 grammes, les œdèmes, quoique moins prononcés, ont persisté. Nous ferons remarquer que trois jours après la saignée et l'absorption d'antodyne, le volume des urines s'est élevé de 1.000 centimètres cubes à 3.000 centimètres cubes. La saignée et le repos, par leur action sur la circulation sanguine, peuvent avoir agi seuls dans ce cas.

III

Nous avons également expérimenté le phénoxypropanediol dans certaines affections fébriles, en particulier dans la fièvre typhoïde, la pneumonie, la tuberculose pulmonaire. Or, même chez les tuberculeux fébriles si sensibles pourtant à l'action de tous les antipyrétiques, nous n'avons jamais pu, du moins aux doses ingérées et qui n'ont jamais dépassé 4 grammes, obtenir d'abaissement de la température. Cette particularité mérite, croyons-nous, d'être signalée tant est

habituelle l'association des actions analgésique et antipyrétique. Voici quelques exemples :

EXEMPLE I

M. X..., Salle St-Christophe, n° 28.

Tuberculose pulmonaire.

Caverne au sommet droit. — Fièvre hectique.

	matin	soir	
	—	—	
3 mars	37°1	39°	
4 —	37°6	38°1	2 gr. d'antodyne
5 —	36°1	38°9	3 gr. d'antodyne
6 —	36°9	39°4	—
7 —	36°5	39°	Rien
8 —	37°9	38°9	Rien.

Comme on peut s'en rendre compte, la température n'a guère varié, il en a été de même dans la fièvre typhoïde.

EXEMPLE II

Salle St-Christophe, n° 26.

Fièvre typhoïde.

	matin	soir	
	—	—	
15 mars	38°5	37°9	
16 —	39°	39°1	2 gr. d'antodyne
17 —	39°5	39°9	—
18 —	38°6	39°3	—
19 —	38°7	39°9	Rien
20 —	39°	39°5	Rien.

Pas de variations appréciables.

POSOLOGIE

Le phénoxypropanediol, comme analgésique, peut être administré à la dose de 1 à 4 grammes par jour. La forme la plus commode est le cachet de 0 gr. 50, mais ce médicament étant très soluble, peut aussi être administré sous forme de potion.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Etude chimique.

Le phénoxypropanediol ou antodyne est un des dérivés non azotés du phénol ; il se prépare en traitant par l'eau sous pression, le phénoxypropanoxyde, produit de condensation du phénol avec l'épichlorhydrine. Il se présente à nous sous l'aspect de fines aiguilles blanches, feutrées, très solubles dans l'eau et la plupart des dissolvants organiques. Le phénoxypropanediol bout à 200° sous 25 millimètres de mercure et fond à 69°.

Etude physiologique.

1° Le phénoxypropanediol n'est pas un poison du protoplasma.

2° Il exerce une action anesthésique locale faible, mais, au contraire, une action anesthésique générale très forte, car il est un médicament à action centrale (cérébrale).

3° Il ne modifie pas sensiblement la composition du sang.

4° A doses toxiques, chez les animaux, il agit sur le cœur en diminuant le nombre des contractions cardiaques.

5° *A doses mortelles*, il produit une élévation de la pression sanguine, à laquelle fait suite un abaissement de la pression qui est graduel et progressif, jusqu'à la mort de l'animal. A cette période, l'excitation électrique du tronçon périphérique du nerf vague ou du tronçon central du nerf sciatique n'exerce aucune influence ni sur le cœur ni sur la pression.

6° *A petites doses*, il ne modifie pas la température de l'animal sain, à doses *toxiques* (mais non mortelles), il provoque un abaissement marqué mais de brève durée ; chez l'animal fébricitant, il exerce, même à petites doses, une action assez manifeste, quoique de brève durée.

7° Le phénoxypropanediol est presque dépourvu de toxicité ; dans l'empoisonnement à l'aide de cette substance, les phénomènes relèvent tous du système nerveux central (paralysies, hypothermie).

8° Contrairement aux conclusions de Filippi et Rodolico et dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placé, ce médicament ne nous a pas paru avoir d'action diurétique notable.

De ces résultats expérimentaux, on peut conclure que le phénoxypropanediol peut être rattaché au groupe des médicaments à action sédative générale.

Etude thérapeutique.

Action sur la sensibilité. — Comme *analgésique*, le phénoxypropanediol nous a donné d'excellents résultats ; dans les accès de migraine, les doses de 0 gr. 50 à 1 gramme ont suffi. Contre les affections douloureuses les plus diverses

(névralgies, zona, douleurs fulgurantes du tabes, rhumatisme gonococcique), la dose de 2 grammes par jour en moyenne, a toujours eu un effet marqué. Comme antispasmodique, le seul cas de chorée que nous ayons traité et qui nous a fourni un résultat négatif, ne nous semble pas suffisant pour une étude de ce genre.

Action sur la température. — Le phénoxypropanediol, aux doses thérapeutiques, ne nous apparaît pas comme antipyrétique ; même à la dose de 4 grammes par jour, il n'a jamais fait baisser la température des tuberculeux, pourtant très sensibles à l'action de tous les antipyrétiques proprement dits.

Action sur la sécrétion urinaire. — Le phénoxypropanediol ne nous a pas paru exercer sur la diurèse d'influence appréciable. Il n'a pas modifié le taux du sucre éliminé par les diabétiques que nous avons traités.

En somme, nous nous trouvons en présence d'un analgésique nouveau qui, à doses thérapeutiques, n'agit ni sur la pression sanguine, ni sur les globules rouges et qui présente cette particularité de ne pas être en même temps antipyrétique.

Vu : le Doyen,
LANDOUZY.

Vu : le Président de la Thèse
GILBERT.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur,
LIARD.

